

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3721137 A1

⑤ Int. Cl. 4:
A61K 31/23
// A61K 9/10

②① Aktenzeichen: P 37 21 137.4
②② Anmeldetag: 26. 6. 87
②③ Offenlegungstag: 5. 1. 89

DE 3721137 A1

⑦① Anmelder:
Dietl, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 8202 Bad Aibling, DE

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 35 24 788 A1
DE 34 09 793 A1
DE 31 31 460 A1
DE 30 32 300 A1
DE 29 36 252 A1
EP 00 71 995 B1

E.R. Wittmann, Grundregeln der parenteralen
Ernährung, Med. Klinik 81, 1986, S.290-296;

⑤④ Fettemulsion zur intravenösen Anwendung

Die Erfindung betrifft Fettemulsionen zur parenteralen
Anwendung. Die Fettemulsionen enthalten Eicosapentaen-
säure und/oder Docosahexaensäure sowie Omega-3-Fett-
säuren. Sie werden aus tierischen Fetten hergestellt.
Verfahren zur Herstellung dieser Fettemulsionen und deren
Anwendung werden beschrieben.

DE 3721137 A1

Patentansprüche

1. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion Eicosapentaensäure als Triglycerid enthält.
- 5 2. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion Docosahexaensäure als Triglycerid enthält.
3. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion sowohl Eicosapentaensäure wie Docosahexaensäure als Triglycerid enthält.
- 10 4. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Fett ein Öl tierischen Ursprungs ist.
5. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß als Fett Fischöle und/oder Fischöl-Konzentrate enthalten sind.
6. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß als Fett Lebertran enthalten ist.
- 15 7. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß Ansprüchen 1—6 dadurch gekennzeichnet, daß als Fett ein Gemisch aus Fischöl und/oder Fischöl-Konzentraten und pflanzlichen Ölen enthalten ist.
8. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß als Fett ein Gemisch aus Lebertran und pflanzlichen Ölen enthalten ist.
9. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß als pflanzliches Öl Sojaöl (Sojabohnenöl) enthalten ist.
- 20 10. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß als pflanzliches Öl mittelkettige Triglyceride enthalten sind.
11. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß als pflanzliche Öle ein Gemisch von Sojaöl mit Leinöl enthalten ist.
- 25 12. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, gemäß Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß als pflanzliche Öle ein Gemisch aus Sojaöl mit mittelkettigen Triglyceriden enthalten ist.
13. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion Fischöl und Sojaöl im Gewichtsverhältnis 1 : 3 bis 3 : 1 enthält.
14. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß die Summe von Eicosapentaensäure plus Docosahexaensäure zu Linolsäure sich wie 1 : 4 bis 4 : 1 verhält, ausgedrückt in Gewichtsprozent.
- 30 15. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß die Summe von Eicosapentaensäure plus Docosahexaensäure zu Linolsäure sich wie 1 : 2 bis 2 : 1 verhält, ausgedrückt in Gewichtsprozent.
16. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren im Verhältnis 1 : 4 bis 4 : 1, bevorzugt im Verhältnis 1 : 2 bis 2 : 1, ausgedrückt in Gewichtsprozent, enthält.
- 35 17. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion als Emulgator Phosphatidyl-Cholin enthält.
18. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Phosphatidyl-Cholin in Form von Eilecithin und/oder Sojalecithin und/oder hydriertem Sojalecithin eingesetzt wird.
- 40 19. Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge des zur Emulgierung verwendeten Emulgators — bezogen auf den Fettgehalt der Emulsion — zwischen 2,5% und 15% variiert.
20. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Gesamt-Fettgehalt zwischen 45 5% und 40% variiert.
21. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliches Emulgierhilfsmittel die Alkalisalze langkettiger Fettsäuren in einer Menge von 0,005 bis 0,1 Gewichtsprozent, bezogen auf die Gesamtemulsion, verwendet werden.
- 50 22. Verfahren zur Herstellung einer Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß Ansprüchen 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion zu einer Partikelgröße der Fetteilchen von kleiner als 3 Mikron homogenisiert wird, wobei zur Homogenisierung ein Hochdruckhomogenisator mit mindestens drei Kolben verwendet wird.
23. Verfahren zur Herstellung einer Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß Ansprüchen 1 bis 22, 55 dadurch gekennzeichnet, daß bei einer Temperatur zwischen 25° und 55°C bei Drucken von 300 bis 500 kg/cm² bis zu 4mal homogenisiert wird.
24. Verfahren zur Herstellung einer Fettemulsion zur intravenösen Anwendung gemäß Ansprüchen 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Hitzesterilisation der Fettemulsion in einem Rotationsautoklaven durchgeführt wird.
- 60 25. Verwendung einer Fettemulsion zur intravenösen Anwendung nach den Ansprüchen 1 bis 24 zur intravenösen Ernährung bei Verbrennungen.
26. Verwendung einer Fettemulsion zur intravenösen Anwendung nach den Ansprüchen 1 bis 24 zur Verlangsamung des Wachstums von Tumoren.
27. Verwendung einer Fettemulsion zur intravenösen Anwendung zur Verminderung der Thrombozyten-Aggregation und zur Verlängerung der Blutungszeit.
- 65

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Fettemulsionen zur intravenösen Anwendung, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Anwendung bei bestimmten Krankheitszuständen.

Die Verwendung von Fettemulsionen zur intravenösen Anwendung, insbesondere zur Kalorienzufuhr und zur Versorgung mit der essentiellen ungesättigten Fettsäure Linolsäure ist seit langem bekannt. Neben Fettemulsionen werden bei der parenteralen Ernährung meist gleichzeitig Aminosäurenlösungen, Kohlenhydratlösungen und Elektrolytlösungen sowie Vitamine zugeführt.

Bisher übliche und auch im Handel befindliche Fettemulsionen bestehen aus einer Fettkomponente, einem geeigneten Emulgator und einer oder mehrerer Komponenten, vor allem Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit und/oder Glycerin, welche die Fettemulsion blutisoton machen sollen.

Als Fette werden bisher ausschließlich pflanzliche Öle (= Fette) eingesetzt, so z. B. Baumwollsaamenöl, Sojaöl, Distelöl (= Saffloröl) und/oder Kokosnußöl in Form sog. mittelkettiger Triglyceride (= MCT-ÖL). Die Hauptbestandteile dieser Öle sind Triglyceride langkettiger gesättigter und ungesättigter Fettsäuren (LCT; C₁₆—C₂₀). Mittelkettige Triglyceride sind ebenfalls pflanzlicher Herkunft und enthalten im wesentlichen gesättigte Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 8—12 Kohlenstoffatomen.

So wird in der deutschen Patentschrift 12 49 454 eine Fettemulsion beschrieben, die aus Sojaöl und Eiphsphatid als Emulgator besteht. In der Europäischen Patentschrift 00 71 995 ist eine Fettemulsion beschrieben, deren Fettkomponente aus einem Gemisch von Sojabohnenöl und mittelkettigen Triglyceriden besteht.

Mit den bisher beschriebenen und bekannten Fettemulsionen sollen dem Patienten sowohl Kalorien wie auch die essentielle Fettsäure Linolsäure zugeführt werden. In geringerem Umfang wird, vor allem bei Fettemulsionen mit Sojabohnenöl, auch die dreifach ungesättigte Linolensäure zugeführt.

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Fettsäurezusammensetzung der für Fettemulsionen verwendeten Öle gegeben:

Tabelle 1

Fettsäure	MCT	Sojaöl	Baumwollsaamenöl	Distelöl
gesättigte C ₈ —C ₁₂	100%	—	—	—
gesättigte C ₁₆ —C ₁₈	—	7—21%	26—42%	8—10%
Ölsäure	—	24—31%	12—26%	10—13%
Linolsäure	—	49—60%	43—57%	74—81%
Linolensäure	—	3—11%	—	—

Die in den bisher üblichen Fettemulsionen enthaltene Linolsäure wird als essentieller Nahrungsbestandteil angesehen, da beim Fehlen von Linolsäure im Tierexperiment Mangelerscheinungen zu beobachten sind, welche durch die Zufuhr von Linolsäure beseitigt werden können.

Der Ausdruck "mehrfach ungesättigte Fettsäuren" bedeutet nach heutigem Verständnis fast immer die zweifach ungesättigte Fettsäure Linolsäure, die den größten Teil der dem Menschen zugeführten Anteil an ungesättigten Fettsäuren stellt. In geringerem Umfang enthalten Pflanzenöle (vor allem Sojaöl und Rapsöl) auch die dreifach ungesättigte Fettsäure Linolensäure.

Zur Herstellung von Fettemulsionen wurden bisher ausschließlich Pflanzenöle verwendet, welche als ungesättigte Fettsäuren Linolsäure und Linolensäure enthielten. Reines Distelöl, das keine Linolensäure enthält, sowie reine MCT-Öle haben sich langfristig bei Fettemulsionen nicht bewährt. Sie werden daher meist im Gemisch mit Sojaöl eingesetzt.

Die Möglichkeit, andere Öle als Pflanzenöle bei der Herstellung von Fettemulsionen zur intravenösen Anwendung zu verwenden, wurde als nicht möglich und sinnvoll erachtet, ja als schädlich angesehen.

Völlig überraschend und im Gegensatz zur herrschenden Meinung und unter Überwindung eines Vorurteils der Fachwelt wurde nun gemäß der vorliegenden Erfindung festgestellt, daß auch Öle tierischen Ursprungs, z. B. Fischöle und Lebertran mit einem relativ hohen Gehalt an den mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapentensäure und Docosahexaensäure ausgezeichnet zur Herstellung von Fettemulsionen für die intravenöse Anwendung geeignet sind.

Dabei werden überraschenderweise äußerst günstige medizinische Wirkungen erzielt, welche die Wirkung der Fettemulsion mit Pflanzenölen übertreffen. Die Fischöle, bzw. Lebertran können in den erfindungsgemäßen Fettemulsionen entweder alleine oder in Verbindung mit Pflanzenölen, insbesondere Sojaöl und MCT-Öl, verwendet werden.

Bei den mehrfach ungesättigten Fettsäuren unterscheidet man chemisch nach der Stellung der Doppelbindung im Molekül zwei Familien: Der Linolsäure-Typ besitzt jeweils eine Doppelbindung im Abstand von 6 Kohlenstoffatomen vom Methylende der Fettsäuren und wird dementsprechend als Omega-6-Typ bezeichnet. Zu diesen Omega-6-Fettsäuren gehört neben der Linolsäure als wichtigster Vertreter die Arachidonsäure. In der zweiten Familie — auch als Linolensäure-Typ bezeichnet — ist jeweils eine Doppelbindung nur 3 Kohlenstoffatome vom Methylende entfernt; diese Fettsäuren bezeichnet man daher als Omega-3-Fettsäuren. Zu diesen Omega-3-Fettsäuren gehören neben der Linolensäure vor allem die Eicosapentensäure und die Docosahexaensäure. Pflanzenöle (vgl. Tabelle) enthalten viel Omega-6-Fettsäuren und wenige Omega-3-Fettsäuren, praktisch ausschließlich als Linolsäure. Nur Leinöl als pflanzliches Öl enthält relativ viel Linolsäure, nämlich 29—54%.

Die fünffach ungesättigte Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure und die sechsfach ungesättigte Docosahexaensäure sind in geringem Umfang in Milch enthalten, aber vor allem in Fischölen und Lebertran. Pflanzliche Öle wie Sojaöl, Distelöl (= Saffloröl), Baumwollsaatöl und MCT-Öl enthalten keine Eicosapentaensäure und keine Docosahexaensäure.

- 5 Die Herstellung von Fettemulsionen mit Fischölen, bzw. Lebertran und deren günstige medizinische Ergebnisse sind völlig überraschend, da man seit ca. 30 Jahren ausschließlich und alleinig Fettemulsionen aus Pflanzenölen herstellte.

- Die zur Herstellung verwendeten Fischöle, in denen die Fettsäuren in der Form von Triglyceriden gebunden sind, werden im allgemeinen aus fetten Hochseefischen gewonnen, z. B. Hering, Makrele, Sardine, Sprotte, 10 Seelachs, Lachs.

- Als Fischöle können Öle von einer Fischart, z. B. Sardinenöl, Lachsöl oder Fischöl-Gemische, die aus verschiedenen Fischen gewonnen werden, eingesetzt werden. Der Ausdruck "konzentrierte Form", bzw. "Fischöl-Konzentrat" ist dabei so zu verstehen, daß durch physikalische Methoden (z. B. Abkühlung) und/oder chemische Methoden (z. B. Umesterung) der Gehalt an Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure im Fischöl erhöht ist. 15 Immer handelt es sich jedoch bei dem in der Fettemulsion verwendeten Fischöl um ein Triglycerid von Fettsäuren.

Das in der Fettemulsion verwendete Fischöl, bzw. Fischöl-Konzentrat wird in bekannter Weise gewonnen.

- Dabei wird der Fisch mit heißem Wasser behandelt; das dabei sich als ölige Phase abscheidende Fischöl abgetrennt und gereinigt. Der ganze Vorgang erfolgt möglichst unter Inertgas, um eine Oxidation der Doppelbindungen der Fettsäuren zu vermeiden. 20

- Die Konzentrierung, wodurch der relative Gehalt an den mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sich erhöht, erfolgt durch Abkühlung auf Null Grad Celsius und darunter, wobei die Triglyceride mit gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren, wie z. B. Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure bevorzugt auskristallisieren und abgetrennt werden. Dadurch steigt der relative Anteil der 25 gewünschten mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure an.

- Die Fischöle können auch — falls gewünscht — durch Umesterung konzentriert werden. Dabei werden die Triglyceride zunächst durch Behandlung mit einwertigen Alkoholen, z. B. mit Methanol (oder Äthanol) in entsprechenden destillierbaren Ester (z. B. Methylester) umgewandelt, anschließend diese einer fraktionellen Destillation unterzogen und entsprechend an Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure angereichert und 30 anschließend durch Behandlung mit Glycerin wieder in die Triglyceride umgewandelt. Beispiele für die Zusammensetzung von Fischölen (= Fischöl-Konzentrat) in denen die Fettsäuren als Triglyceride vorliegen, sind in der folgenden Tabelle 2 angegeben:

Tabelle 2

	Fettsäure	Fischöl 1	Fischöl 2	Fischöl 3
35				
	Myristinsäure	7%	1%	4%
40	Palmitinsäure	16%	3%	5%
	Palmitoleinsäure	10%	10%	3%
	Stearinsäure	4%	2%	0,5%
	Ölsäure	14%	11%	10%
	Linolsäure	3,5%	3%	1,5%
45	Linolensäure	0,5%	2%	1%
	Arachidonsäure	1%	2%	1%
	Eicosapentaensäure	18%	33%	30%
	Docosatetraensäure	1%	1%	2%
	Docosapentaensäure	3%	4%	3,5%
50	Docosahexaensäure	12%	24%	15%

Den verwendeten Fischölen kann zur Stabilisierung und zur Versorgung der Patienten auch Vitamin E zugesetzt werden.

- 55 Auch Lebertrane (z. B. aus Dorsch, Heilbutt) können für die Fettemulsion verwendet werden. Da Lebertrane jedoch relativ viel Vitamin A und D enthalten, deren hohe Zufuhr eventuell zu Intoxikationserscheinungen führen kann, sind Fischöle, die relativ wenig Vitamin A und Vitamin D enthalten, bevorzugt.

- Neben Fettemulsionen aus Fischölen, die vorwiegend die mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure enthalten, ist es bei der Anwendung von Fettemulsionen wünschenswert, daß diese Fettemulsion zusätzlich auch ausreichend Omega-6-Fettsäuren, nämlich vor allem Linolsäure 60 enthalten. Dies läßt sich dadurch erreichen, daß bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Fettemulsion als Fett Gemische aus Pflanzenölen und Fischölen eingesetzt werden. Als Pflanzenöle besonders bevorzugt sind dabei Sojabohnenöl und Distelöl (Saffloröl).

- Daher werden erfindungsgemäß auch Fettemulsionen hergestellt, die ein ausgewogenes Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren (vor allem Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure) zu Omega-6-Fettsäuren (im wesentlichen Linolsäure) haben. Solche günstigen Verhältnisse (ausgedrückt in Gewichtsprozent) sind ein Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren von 1 : 4 bis 4 : 1, bevorzugt von 1 : 2 bis 2 : 1. 65

Solche Verhältnisse können erzielt werden indem als Fettkomponente Gemische von Fischölen mit Pflanzen-

ölen verwendet werden, wobei als Pflanzenöle Sojaöl und/oder Distelöl (Saffloröl) bevorzugt sind. Insbesondere bevorzugt ist Sojaöl.

Wird ein relativ höherer Gehalt an der Omega-3-Fettsäure Linolensäure gewünscht, kann Leinöl als Öl-Komponente eingesetzt werden.

Auch MCT-Fette können im Gemisch mit Fischöl eingesetzt werden, ebenso selbstverständlich ein Gemisch aus Fischöl mit Sojaöl und MCT-Öl. Zur Herstellung der Fettemulsion ist die Verwendung eines Emulgators nötig. Als Emulgator werden Phosphatidyl-Choline verwendet, welche beispielsweise in Form von Eilecithin, Sojalecithin und/oder hydriertem Sojalecithin eingesetzt werden können. Eilecithin ist bevorzugt.

Vorteilhaft für Verträglichkeit und Stabilität sind außerdem weitere Zusätze von Salzen, besonders von Alkalisalzen langkettiger Fettsäuren, Cholesterin und/oder Cholesterinderivate, die einzeln oder in Kombination miteinander in Mengen von 0 bis 5 Prozent enthalten sind. Als Beispiele langkettiger Fettsäuren können Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure genannt werden.

Bevorzugt werden die Natriumsalze der langkettigen Fettsäuren und auch Cholesterinester langkettiger Fettsäuren in einer Menge von 0,005 bis 0,1 Gewichts-Prozent bezogen auf die Gesamtemulsion.

Die Herstellung der Fettemulsion erfolgt durch Emulgierung in einem Hochdruck-Homogenisator, z. B. vom Typ Manton-Gaulin. Diese an sich bekannten Hochdruck-Homogenisatoren arbeiten je nach Typ zur Erzeugung der Emulsion mit einem bis zu sechs Kolben.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß es zur Herstellung einer homogenen und einwandfreien Emulsion mit einer Partikelgröße von kleiner als 3 Mikron nötig ist, einen Hochdruckhomogenisator zu verwenden, der mindestens drei Kolben besitzt. Verwendet man Homogenisatoren, die nur einen oder zwei Kolben zur Erzeugung der Emulsion besitzen, kommt es zum sog. "Aufrahmen", d. h. ein kleiner Teil der Emulsion hat eine größere Partikelgröße. Diese größeren Partikel sammeln sich nach dem Abfüllen der Emulsion in Glasflaschen am oberen Rand und bilden dort ein rahmartiges Gebilde.

Die Homogenisierung sollte bei Temperaturen von 25° C bis 55° C durchgeführt werden bei Druck von 300 bis 500 kg/cm². Vorteilhaft homogenisiert man die Emulsion zu einer gewünschten Partikelgröße unter 3 Mikron, bevorzugt unter 1 Mikron. Der gesamte Herstellungsvorgang sollte möglichst unter Ausschluß von Sauerstoff unter Inertgas durchgeführt werden, um die Oxidation der ungesättigten Fettsäuren weitgehend zu vermeiden.

Um eine sterile Fettemulsion zu bekommen, muß die Fettemulsion hitzesterilisiert werden. Eine Sterilisation von Infusionslösungen erfolgt üblicherweise bei ca. 105—123° C in sog. Standautoklaven. In diese Autoklaven werden die in Glasflaschen, bzw. Kunststoffbehältnissen abgefüllten Lösungen hineingestellt (in entsprechende Behältnisse) und mittels überhitztem Wasser (unter Druck) oder Wasserdampf sterilisiert. Dabei werden die Glasflaschen, bzw. Kunststoffbehältnisse nicht bewegt.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß man stabilere Emulsionen erhält — die außerdem eine gewünschte geringere Partikelgröße besitzen — wenn die Fettemulsion nicht in einem Standautoklaven, sondern in einem sog. "Rotationsautoklaven" sterilisiert wird. In einem solchen Rotationsautoklaven stehen die Glasflaschen nicht still, sondern werden langsam über Kopf rotiert. Dadurch erhält man überraschenderweise eine stabilere Emulsion als bei Verwendung eines Standardautoklaven. Die Teilchengröße, die für die Qualität der Fettemulsion mitentscheidend ist, nimmt bei Verwendung eines Rotationsautoklaven unter sonst gleichen Bedingungen weniger zu als bei Sterilisation in einem Standautoklaven.

Beispiele für handelsübliche Rotationsautoklaven sind Pilot Rotor 900 und Rotomat der Firma Stock, Neumünster.

Bei der tierexperimentellen und klinischen Erprobung der erfindungsgemäßen Fettemulsion beobachtet man neben einer guten Verträglichkeit zusätzlich überraschenderweise eine äußerst günstige Beeinflussung klinischer, biochemischer und hämatologischer Parameter.

Diese Wirkungen der erfindungsgemäßen Fettemulsionen sind überraschenderweise günstiger als die der Fettemulsionen mit ausschließlich pflanzlichen Ölen wie z. B. Sojaölen.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei schweren Verbrennungen, bei denen Fettemulsionen in großem Ausmaß intravenös zugeführt werden, die erfindungsgemäßen Fettemulsionen mit Fischöl einen signifikant geringeren Gewichtsverlust zur Folge hatten als Fettemulsionen mit Sojaöl, obwohl die Kalorienzufuhr identisch war.

Der geringere Gewichtsverlust unter den erfindungsgemäßen Emulsionen ist klinisch von großer Bedeutung, da es ein Hauptzweck der Zufuhr von Fettemulsionen ist, bei schweren Erkrankungen den Gewichtsverlust so gering wie möglich zu halten.

Vor allem bei Tumorkranken wird ebenfalls eine parenterale Ernährung mit vorwiegend Fettemulsionen durchgeführt, um Gewichtsverluste zu vermeiden, bzw. zu minimieren.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß mit den erfindungsgemäßen Fettemulsionen im Vergleich zu den bisherigen Fettemulsionen mit ausschließlich Pflanzenölen nicht nur der Gewichtsverlust vermieden wird, sondern auch das Tumorstadium gehemmt wird.

Bei vielen Patienten unter parenteraler Ernährung spielt die Thrombozytenaggregation sowie die Blutungszeit eine wichtige Rolle, insbesondere z. B. bei Patienten mit Herzerkrankungen. Die Thrombozyten-Aggregation soll bei diesen Patienten vermindert und die Blutungszeit verlängert werden, um das Auftreten, bzw. Wiederauftreten eines Herzinfarktes zu verhindern.

Dies ist durch Einsatz der erfindungsgemäßen Fettemulsionen möglich. Im Vergleich zu herkömmlichen Fettemulsionen mit ausschließlich Pflanzenölen vermindern die erfindungsgemäßen Fettemulsionen mit Fischölen die Thrombozyten-Aggregation und verlängern die Blutungszeit. Damit können diese Emulsionen nicht nur zur Ernährung, sondern auch spezifisch zur Verminderung der Thrombozyten-Aggregation und Verlängerung der Blutungszeit eingesetzt werden.

Folgende Herstellungs- und Anwendungsbeispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

Zu 1 kg eines Fischöls werden 120 g gereinigte Eigelb-Phosphatide (enthaltend ca. 70% 3-sn-Phosphatidyl-Cholin) und 250 g Glycerin gegeben. Das verwendete Fischöl (= Triglycerid) hat die folgende Fettsäurezusammensetzung: Myristinsäure 7%, Palmitinsäure 16%, Palmitoleinsäure 10%, Stearinsäure 4%, Ölsäure 14%, Linolsäure 3,5%, Linolensäure 0,5%, Arachidonsäure 1%, Eicosapentaensäure 18%, Docosatetraensäure 1%, Docosapentaensäure 3%, Docosahexaensäure 12%.

Der Ansatz wird auf ca. 50°C erwärmt und mit einem schnellaufenden Rührer (z. B. Ultra-Turrax) gemischt. Nach Vorliegen einer gleichmäßigen Dispersion werden 4 l Aqua ad injehtabilia unter Rühren zugefügt und mit einem schnellaufenden Rührer (z. B. Ultra-Turrax) grob voremulgiert. Anschließend wird in die so erhaltene Rohemulsion in einem Hochdruckhomogenisator mit drei Kolben (z. B. Manton-Gaulin Typ M 3) bei einer Temperatur von 35–45°C und einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Die Homogenisierung wird vier Mal durchgeführt. Dabei erhält man eine Emulsion, in der alle Partikel kleiner als 2 Mikron sind, im Mittel 0,2–0,4 Mikron.

Die so entstandene Emulsion wird mit sauerstofffreiem, mit Stickstoff gesättigtem Aqua ad injehtabilia auf 10 l aufgefüllt, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und nach allgemein bekanntem Verfahren hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner als 2 Mikron, im Mittel 0,2–0,4 Mikron.

Wird die Emulgierung mit einem Hochdruckhomogenisator durchgeführt, der nur einen oder zwei Kolben besitzt (z. B. Manton-Gaulin Typ M 1 oder M 2), so "rahmt" die in Glasflaschen abgefüllte, sterilisierte Fettemulsion auf. Die Fettemulsion besteht nicht aus homogenen Partikeln, es sind dabei Partikel vorhanden, die größer als 4 Mikron sind und sich an der Oberfläche der Fettemulsion bevorzugt in Form eines rahmartigen Überzuges anreichern. Eine solche Emulsion ist nicht stabil und nicht brauchbar.

Beispiel 2

Zu 2 kg eines Fischöls werden 120 g gereinigtes Eilecithin (enthaltend ca. 65% 3-sn-Phosphatidyl-Cholin) und 250 g Glycerin gegeben: Das Fischöl ist ein Triglycerid aus Fettsäuren mit der folgenden Fettsäurezusammensetzung: Myristinsäure 4%, Palmitinsäure 5%, Palmitoleinsäure 8%, Stearinsäure 0,5%, Ölsäure 10%, Linolsäure 1,5%, Linolensäure 1%; Arachidonsäure 3%, Eicosapentaensäure 30%, Docosatetraensäure 2%, Docosapentaensäure 3,5%, Docosahexaensäure 15%.

Der Ansatz wird auf ca. 50°C erwärmt und mit Hilfe eines schnellaufenden Rührers (Ultra-Turrax) gemischt. Danach werden 4 l Aqua ad injehtabilia zugegeben und nochmals grob emulgiert mittels eines schnellaufenden Rührers (z. B. Ultra-Turrax). Anschließend wird die so erhaltene Rohemulsion in einem Hochdruckhomogenisator mit vier Kolben (z. B. Manton-Gaulin Typ M 4) bei einer Temperatur von 35–40°C und einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Die Homogenisierung wird vier Mal durchgeführt. Dabei erhält man eine Emulsion, in der alle Partikel kleiner als 2,5 Mikron sind, im Mittel 0,3–0,45 Mikron. Die so entstandene Emulsion wird mit sauerstofffreiem, mit Stickstoff gesättigtem Aqua ad injehtabilia auf 10 l aufgefüllt, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und nach allgemein bekanntem Verfahren hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner als 2,5 Mikron, im Mittel 0,3–0,45 Mikron.

Beispiel 3

Zu 20 kg eines Fischöls werden 1 200 g gereinigtes Eilecithin (enthaltend ca. 80% Phosphatidyl-Cholin und 50 g Natriumoleat unter Verwendung eines schnellaufenden Rührers (z. B. Ultra-Turrax) zugesetzt.

Das Fischöl besteht aus Triglyceriden von Fettsäuren. Das Fischöl hat folgendes Fettsäurenmuster: Myristinsäure 1%, Palmitinsäure 3%, Palmitoleinsäure 10%, Stearinsäure 2%, Ölsäure 11%, Linolsäure 3%, Linolensäure 2%, Arachidonsäure 2%, Eicosapentaensäure 33%, Docosatetraensäure 1%, Docosapentaensäure 4%, Docosahexaensäure 24%. Nach Vorliegen einer gleichmäßigen Dispersion werden 250 g Glycerin und 4 l Aqua ad injehtabilia (sauerstofffrei, mit Stickstoff gesättigt) unter Rühren zugesetzt und das Gemisch mit einem schnellaufenden Rührer (z. B. Ultra-Turrax) grob voremulgiert. Anschließend wird die so erhaltene Emulsion in einem Hochdruck-Homogenisator mit drei Kolben (z. B. Manton-Gaulin Typ M 3) bei einer Temperatur von ca. 40°C und einem Druck von 400 kg/cm² vier Mal emulgiert. Die so entstandene Emulsion wird mit sauerstofffreiem, mit Stickstoff gesättigtem Aqua ad injehtabilia auf ein Volumen von 10 l aufgefüllt, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und nach bekanntem Verfahren in einem Standautoklaven hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind alle kleiner als 1,5 Mikron, im Mittel 0,35 Mikron.

Beispiel 4

Zu 1 kg Lachsöl werden 100 g Sojalecithin, 5 g Natriumpalmitat und 3 g Cholesterin gegeben und mit einem schnellaufenden Rührer (z. B. Ultra-Turrax) verrührt. Nach Zugabe von 250 g Glycerin und 4 l Aqua ad injehtabilia wird wie in Beispiel 1 beschrieben, eine Fettemulsion hergestellt.

Beispiel 5

Nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wird eine Fettemulsion hergestellt, welche als Fettkomponente 2 kg Lebertran (aus Dorschleber gewonnen entsprechend dem Deutschen Arzneibuch) pro 10 l Emulsion enthält, hergestellt.

Beispiel 6

Zu 1 kg einer Ölmischung, bestehend aus 500 g Fischöl und 500 g Sojabohnenöl werden 120 g gereinigtes Eilecithin (enthaltend ca 75% 3-sn-Phosphatidyl-Cholin), 5 g Natriumoleat und 250 g Glycerin gegeben und mit einem schnellaufenden Rührer gemischt.

Fettsäurezusammensetzung der entscheidenden Fettsäuren in diesen Ölen

	Sojaöl	Fischöl
Linolsäure (Omega-6)	54%	3,5%
Linolensäure (Omega-3)	8%	0,5%
Arachidonsäure (Omega-6)	—	1%
Eicosapentaensäure (Omega-3)	—	18%
Docosapentaensäure (Omega-3)	—	3%
Docosahexaensäure (Omega-3)	—	12%

Damit ergibt sich im verwendeten Ölgemisch ein Verhältnis zu Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren von ca. 1 : 1,5. Die weitere Herstellung der Fettemulsion erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 7

Zu 20 kg eines Öl-Gemisches, bestehend aus 10 kg Fischöl und 10 kg Sojabohnenöl, werden 1,2 kg gereinigtes Eilecithin, 50 g Natriumoleat und 2,5 kg Glycerin gegeben und mit einem schnellaufenden Rührer gemischt. Die Fettsäurezusammensetzung der entscheidenden Fettsäuren in diesen Ölen ist wie folgt:

	Sojaöl	Fischöl
Linolsäure (Omega-6)	54%	1,5%
Linolensäure (Omega-3)	8%	1%
Arachidonsäure (Omega-6)	—	3%
Eicosapentaensäure (Omega-3)	—	30%
Docosapentaensäure (Omega-3)	—	3,5%
Docosahexaensäure (Omega-3)	—	15%

Damit ergibt sich ein Verhältnis von Omega-3 zu Omega-6-Fettsäuren von ca. 1 : 1 (in Gewichtsprozent). Es werden nun 40 kg sauerstofffreies, mit Stickstoff gesättigtes Aqua ad injektabilia zugegeben und alles mit einem schnellaufenden Rührer gemischt, bis man eine homogene Dispersion erhält. Anschließend wird die so erhaltene Rohemulsion in einem Hochdruck-Homogenisator mit drei Kolben (z. B. Manton-Gaulin Typ M 3) bei einer Temperatur von ca. 40°C und einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Diese Homogenisierung wird 4mal durchgeführt. Die so erhaltene Emulsion wird mit sauerstofffreiem, stickstoffgesättigtem Aqua ad injektabilia auf 100 l aufgefüllt und in geeignete Glasflaschen mit 250 ml Inhalt abgefüllt. Die Fettpartikel der Emulsion sind kleiner als 1,5 Mikron und haben eine Durchschnittsgröße von 0,25 Mikron.

Sterilisation

a) 200 Flaschen der so erhaltenen Fettemulsion werden in einem üblichen Standautoklaven hitzesterilisiert bei 115°C über einen Zeitraum von 20 Minuten. Man erhält eine sterile und pyrogenfreie Fettemulsion. Die Fettpartikel sind kleiner als 2,5 Mikron, im Mittel 0,45 Mikron.

b) Weitere 200 Flaschen der unsterilen Fettemulsion werden in einem Rotationsautoklaven (z. B. Rotomat der Firma Stock, Neumünster) gegeben und dort bei 115°C über einen Zeitraum von 20 Minuten hitzesterilisiert. Während der Sterilisation rotieren die Flaschen langsam über Kopf, wobei pro Minute eine volle Rotation vor sich geht. Man erhält eine sterile und pyrogenfreie Fettemulsion mit einer Teilchengröße von kleiner als 1,5 Mikron und einer Durchschnittsgröße der Teilchen von 0,28 Mikron.

Es zeigt sich, daß die Sterilisation in einem rotierenden Rotationsautoklaven günstiger ist als in einem Standautoklaven.

Beispiel 8

Zu 1,5 kg eines Ölgemisches, bestehend aus je 500 g Fischöl, Sojaöl und Leinöl werden 100 g Sojalecithin, 4 g Natriumoleat und 2 g Cholesterin sowie 250 g Glycerin gegeben und mit einem schnellaufenden Rührer gemischt.

Fettsäurezusammensetzung der Öle

	Sojaöl	Leinöl	Fischöl	
5	Linolsäure	56%	27%	3%
	Linolensäure	9%	41%	2%
	Arachidonsäure	—	—	2%
	Eicosapentaensäure	—	—	33%
10	Docosapentaensäure	—	—	4%
	Docosahexaensäure	—	—	24%

Damit ergibt sich im Ölgemisch ein Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren von ca. 1,3 : 1, ausgedrückt in Gewichtsprozent.

Es werden nun 4 l sauerstofffreies, mit Stickstoff gesättigtes Aqua ad injektabilia zugegeben und mit einem schnelllaufenden Rührer eine homogene Dispersion hergestellt. Anschließend wird in einem Hochdruck-Homogenisator mit drei Kolben 4mal bei einer Temperatur von ca. 35–40°C und einem Druck von 400 kg/cm² emulgiert. Anschließend werden 6 l sauerstofffreies, mit Stickstoff gesättigtes Aqua ad injektabilia zugegeben, in Glasflaschen abgefüllt und bei 115°C für 20 Minuten in einem Rotationsautoklaven hitzesterilisiert.

Man erhält eine sterile und pyrogenfreie Emulsion mit einer Teilchengröße von kleiner als 1,5 Mikron.

Beispiel 9

Zu 2 kg eines Ölgemisches, bestehend aus 750 kg Sojaöl, 750 g Fischöl (Zusammensetzung des Sojaöls bzw. Fischöls wie in Beispiel 8) und 500 g Triglycerida medio catenalia (= mittelkettige Triglyceride) werden 100 g gereinigtes Eilecithin (enthaltend ca. 70% 3-sn-Phosphatidyl-Cholin) und 4 g Natriumoleat sowie 250 g Glycerin gegeben. Die weitere Herstellung der Fett-emulsion erfolgt wie in Beispiel 8 beschrieben.

Man erhält eine sterile und pyrogenfreie Fett-emulsion zur intravenösen Anwendung, die sowohl Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren wie auch leicht verwertbare mittelkettige Triglyceride enthält.

Beispiel 10

Die Fett-emulsionen mit der Zusammensetzung des Beispiels 1, sowie des Beispiels 6 und eine im Handel befindliche Fett-emulsion auf Basis Sojaöl (Intralipid 10%) am Meerschweinchen verglichen.

Verteilung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (in Gewichts-Prozent) in den Fett-emulsionen

	Fett-emulsion I (Fischöl)	Fett-emulsion II (Fischöl + Sojaöl)	Fett- emulsion III (Sojaöl)	
40				
	Linolsäure	3,5%	28,7%	55%
	Linolensäure	0,5%	4%	10%
45	Arachidonsäure	1%	0,5%	—
	Eicosapentaensäure	18%	9%	—
	Docosahexaensäure	12%	6%	—

Meerschweinchen mit Verbrennungen von ca. 30% entsprechen in etwa Menschen mit Verbrennungen von ca. 45–50%.

Je 10 zu ca. 30% verbrannte Meerschweinchen wurden mit den Fett-emulsionen I, II und III parenteral ernährt; Proteine und Elektrolyte wurden per Sonde verabreicht.

Die Dosierung der Fett-emulsionen betrug jeweils 1,5 g Fett/kg Körpergewicht pro Tag. Die Zufuhr der Fett-emulsionen erfolgte über 14 Tage. Die Meerschweinchen der Gruppe I (Fischöl) verloren nach 14 Tagen 8% ihres Körpergewichtes, die der Gruppe II (Fischöl + Sojaöl) 5% ihres Körpergewichtes, während die Meerschweinchen der Gruppe III — welche mit der herkömmlichen Fett-emulsion auf Basis Sojaöl ernährt wurden — 17% ihres Körpergewichtes verloren. Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Das Gemisch von Fischöl mit Sojabohnenöl brachte die besten Ergebnisse.

Beispiel 11

3 Gruppen von je 15 Ratten erhielten eine Transplantation von Adenocarcinom. Eine Woche vor der Transplantation erhielten die Ratten intravenös täglich 1 g Fett/kg Körpergewicht der in Beispiel 10 beschriebenen Fett-emulsionen. Die Infusionen wurden 3 weitere Wochen nach der Transplantation des Tumors fortgesetzt.

Ergebnisse:

Gruppe I (Fischöl)

Das Gewicht des Tumors war um 15% nach 4 Wochen zurückgegangen

Gruppe II (Fischöl + Sojabohnenöl)

Das Gewicht des Tumors war nach 4 Wochen um 18% zurückgegangen

Gruppe III (Sojabohnenöl)

Das Gewicht des Tumors hatte nach 4 Wochen um 6% zugenommen

Fischöl zeigte daher in diesem Modell eine tumorinhibierende Wirkung, wobei eine Kombination von Fischöl mit Sojabohnenöl ebenfalls sehr günstig ist.

Beispiel 12

Die Fettemulsionen des Beispiels 8 wurden 3 Gruppen von Kaninchen ($n = 10$) über 10 Tage infundiert. Die Dosierung betrug jeweils 1 g Fett/kg KG und Tag.

Nach 10 Tagen wurde die Thrombozyten-Aggregation und die Blutungszeit im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Behandlung bestimmt.

Während sich in Gruppe III (Sojabohnenöl) keine Veränderungen zeigten, ergab sich in der Gruppe II (Fischöl) eine Verminderung der Thrombozyten-Aggregation von 31% und eine Verlängerung der Blutungszeit von 26%.

Gruppe III (Fischöl plus Sojaöl)

Verminderung der Thrombozyten-Aggregation um 33%, Verlängerung der Blutungszeit um 29%.